

VU Research Portal

Hypothyroidism after treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma

Lo Galbo, A.M.

2014

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Lo Galbo, A. M. (2014). *Hypothyroidism after treatment of laryngeal or hypopharyngeal carcinoma*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

et al. [55] vond zelfs dat embryonale stamcellen van de muis bewerkt konden worden om te kunnen differentieren naar folliculaire cellen van de schildklier, in vitro te genereren naar functioneel schildklierweefsel, en vervolgens in vivo, bij athyroïde muizen, symptomatisch herstel konden bevorderen [55]. Het is duidelijk dat meer onderzoek zal moeten worden verricht voor een toekomstige, op maat gemaakte behandeling met stamcelvervanging bij patiënten met bestralingsgeïnduceerde hypothyreoïdie.

Samenvatting

De incidentie van hypothyreoïdie is hoog bij patiënten die behandeld zijn voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom en varieert in diverse studies afhankelijk van de lokalisatie van de tumor, het stadium van de tumor, het type behandeling en de follow-up-duur na behandeling. Hypothyreoïdie kan verschillende klachten veroorzaken welke de kwaliteit van leven negatief kunnen beïnvloeden. Lichamelijke en psychische problemen ten gevolge van hypothyreoïdie kunnen ten onrechte geweten worden aan de oncologische behandeling. Subklinische hypothyreoïdie kan niet alleen leiden tot klinische hypothyreoïdie maar kan ook voor wondgenezingsstoornissen en atherosclerotische aandoeningen zorgen. Hoewel hypothyreoïdie een bekende complicatie is na de behandeling van een larynx- of hypofarynxcarcinoom, wordt hypothyreoïdie vaak niet gediagnosticeerd en ontbreekt er een gedetailleerde consensus ten aanzien van screening van de schildklierfuncties.

In dit proefschrift wordt beschreven, in een cross-sectionele studie en in een prospectieve studie, de incidentie van hypothyreoïdie bij patiënten die behandeld werden voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom. De risicofactoren voor de ontwikkeling van hypothyreoïdie en het effect van substitutietherapie bij patiënten met (sub)klinische hypothyreoïdie werden onderzocht en een vragenlijst werd gestuurd naar medisch specialisten in Nederland, die patiënten met een larynx- of hypofarynxcarcinoom behandelen, om de huidige screenings-status van de schildklierfuncties te evalueren.

In Hoofdstuk 2 (**Chapter 2**) worden de resultaten van de cross-sectionele studie gepresenteerd. Bij 28.2% van de patiënten die behandeld werden voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom werd een onbekende hypothyreoïdie (9.6% klinische en

18.6% subklinische hypothyreoïdie) gevonden en was 11.3% van de patiënten al bekend met een hypothyreoïdie (in totaal 39.5% hypothyreoïdie).

Patiënten die behandeld waren met een laryngectomie, hemithyroidectomie en radiotherapie, hadden een hoger risico op het ontwikkelen van hypothyreoïdie (63.6%) vergeleken met patiënten behandeld met een laryngectomie en radiotherapie zonder hemithyroidectomie (33.3%) of alleen radiotherapie (15.7%). Hoewel univariate analyse een positieve associatie toonde met een laryngectomie, hemithyroidectomie, ipsilaterale halsklierdissectie en schildklierantistoffen op het ontwikkelen van hypothyreoïdie, bleef bij multivariate analyse alleen hemithyroidectomie over als een significante voorspellende factor.

Aan patiënten, die behandeld werden voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom, werd gevraagd een vragenlijst in te vullen over klachten die geassocieerd zijn met hypothyreoïdie. Alleen gewichtstoename en kouwelijkheid toonden een associatie met (sub)klinische hypothyreoïdie.

Bij 10.5% van de patiënten vonden wij verhoogde schildklierantistoffen. Vijftig procent van de patiënten met verhoogde schildklierantistoffen had eveneens hypothyreoïdie.

De resultaten van de studie toonden dat de schildklierfuncties getest moeten worden; zeker na een combinatie behandeling van chirurgie en radiotherapie. We concludeerden dat de rol van antistoffen tegen schildklierweefsel nader onderzocht zou moeten worden.

Gebaseerd op deze eerste resultaten startten wij een prospectieve studie welke beschreven werd in Hoofdstuk 6 (**Chapter 6**).

In Hoofdstuk 3 (**Chapter 3**) maakten wij een inventarisatie van het beleid ten aanzien van het screenen van de schildklierfuncties van medisch specialisten in de ziekenhuizen in Nederland die patiënten voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom behandelen (19 ziekenhuizen, inclusief alle 8 hoofd hals-centra van de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Halstumoren; NWHHT). Wij ontvingen 84% van de vragenlijsten retour. Vijf-en-zeventig procent van de medisch specialisten testten de schildklierfuncties alleen wanneer er al klachten bestonden. De meeste medisch specialisten screenen jaarlijks (32%) of elke zes maanden (24%).

Hoewel 75% van de medisch specialisten bekend waren met de richtlijnen van de NWHHT (ten tijde van de studie Landelijke Richtlijn Larynxcarcinoom en Hypofarynxcarcinoom 2007), gaf 65% behoefte te hebben aan duidelijkere en meer gedetailleerde richtlijnen.

In Hoofdstuk 4 (**Chapter 4**) evalueerden wij door middel van een vragenlijst, het effect van substitutiebehandeling op verschillende lichamelijke en psychische klachten bij patiënten met (sub)klinische hypothyreoïdie. Vier-en-negentig procent van de patiënten stuurden de vragenlijst terug. Een gefrustreerd gevoel en emotionele en lichamelijke problemen werden het meest beschreven. Substitutiebehandeling gaf alleen verbetering op de klachten van energieverlies, verminderde interesse/plezier en een dik gelaat. Met de kennis van deze vragenlijst kunnen klachten passend bij hypothyreoïdie beter beoordeeld worden.

In Hoofdstuk 5 (**Chapter 5**) beschreven wij een retrospectieve studie waarbij patiënten geselecteerd werden met een larynx- of hypofarynxcarcinoom die behandeld waren met een paratracheale lymfeklierdissectie in combinatie met een laryngectomie, hemithyroidectomie en radiotherapie. Zeventig procent van de patiënten had hypothyreoïdie (36% klinische hypothyreoïdie; 34% subklinische hypothyreoïdie) en 33% hypoparathyreoïdie. Een contralaterale paratracheale lymfeklierdissectie bleek uit dit onderzoek geen risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van hypo(para)thyreoïdie.

In Hoofdstuk 6 (**Chapter 6**) presenteerden wij onze prospectieve studie met een follow-up van twee jaar. Wij testten de schildklierfunctie, de bijschildklierfunctie en anti-thyroperoxidase vóór behandeling van een larynx- of hypofarynxcarcinoom en elke zes maanden erna. Analyse volgde van verschillende patiënten-, tumor- en behandelingskenmerken. Wij vonden een incidentie van 47.4% hypothyreoïdie (27.7% subklinische hypothyreoïdie; 19.7% klinische hypothyreoïdie) en van 7.3% hypoparathyreoïdie. Slechts vijf patiënten bleken verhoogde schildklierantistoffen te hebben; een associatie tussen hypothyreoïdie en verhoogde schildklierantistoffen kon derhalve niet gevonden worden. Patiënten behandeld met een combinatiebehandeling van chirurgie en radiotherapie hadden een hogere incidentie van hypothyreoïdie (81.8%). Al onze patiënten met een laryngectomie ondergingen ook een hemithyroidectomie. Aangezien hemithyroidectomie de belangrijkste risicofactor is voor het ontwikkelen van hypothyreoïdie, werd het verwijderde schildklierweefsel onderzocht. De incidentie van schildklierinvasie was slechts 10.8% en de incidentie van pathologische afwijkingen in het verwijderde schildklierweefsel, anders dan tumor-ingroei (bestralingseffecten, fibrose, inflammatie, nodus of colloïd cyste) was 54.1%. Hoewel de incidentie van hypothyreoïdie 60-90% was bij de patiënten die pathologische afwijkingen hadden in de schildklier, werd er

geen significantie gevonden tussen het hebben van pathologische afwijkingen in de schildklier en het voorkomen van hypothyreoïdie. Radiotherapie-dosis en de toevoeging van chemotherapie gaf geen verhoogd risico op het voorkomen van hypothyreoïdie. Halsklierdissectie bleek een belangrijke risicofactor te zijn, zoals al bekend uit andere studies. Wij vonden dat een paratracheale lymfeklierdissectie een risicofactor was voor het ontwikkelen van hypothyreoïdie, hoewel ons eerdere onderzoek (**Chapter 5**) dit voor een contralaterale paratracheale dissectie niet kon aantonen.

In deze studie werd 80% van de hypothyreoïdie gevonden binnen 6-12 maanden na de start van de behandeling met een gemiddelde tijd van 10 maanden. Op basis van het tijdsinterval van het ontdekken van hypothyreoïdie en de oncologische behandeling wordt het volgende screenings-protocol geadviseerd: het eerste jaar na de behandeling elke 3 maanden, het tweede jaar elke zes maanden en erna jaarlijks. In deze studie vonden wij dat de incidentie van hypothyreoïdie na behandeling van een larynx- of hypofarynxcarcinoom hoog is, vooral na een combinatie behandeling van chirurgie en radiotherapie. Behalve een laryngectomie en hemithyroidectomie, geven halsklierdissectie, paratracheale lymfeklierdissectie en leeftijd ook een verhoogd risico op hypothyreoïdie. Er werd geen relatie gevonden tussen hypothyreoïdie en circulerende schildklierantistoffen.

Conclusie

Gebaseerd op het onderzoek beschreven in dit proefschrift concluderen wij het volgende:

1. De incidentie van hypothyreoïdie is hoog, met name bij een combinatiebehandeling.
2. Laryngectomie, hemithyroidectomie, halsklierdissectie en paratracheale lymfeklierdissectie zijn de belangrijke risicofactoren.
3. Psychische en lichamelijke symptomen toegeschreven aan de oncologische behandeling kunnen ook ten gevolge van hypothyreoïdie zijn. Vragenlijsten kunnen een aanwijzing verschaffen voor hypothyreoïdie en een indicatie geven voor het bepalen van de schildklierfuncties.
4. In Nederland werd geen uniform beleid gevonden voor het testen van de schildklierfuncties na behandeling voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom.
5. Screening van de schildklierfuncties wordt aanbevolen vóór de behandeling, elke 3 maanden in het eerste jaar, elke 6 maanden in het tweede jaar en jaarlijks erna bij patiënten behandeld voor een larynx- of hypofarynxcarcinoom.